Chlorretention bei künstlich erzeugtem Fieber.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

K. B. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt

von

Edgar Grünbaum
Medizinalpraktikant aus Eisenach.

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Oktober 1907.

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
OCT 27 1908

Erlangen.
K. b. Hof- und Universitätsbuchdruckerei von Junge & Sohn.
1907.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät zu Erlangen.

Referent: Herr Professor Dr. Rosenthal.

Dekan: I. V. von Herrn Professor Dr. Hauser Herr Hofrat Professor Dr. Oeller.

Wäre es auch irrig, die Bedeutung eines Stoffes für den Haushalt des menschlichen Körpers allein nach seiner Umsatzgröße abzuschätzen, so weist doch die Unveränderlichkeit der hohen Werte des Kochsalzes im Harn — 11 bis 15 g pro die, das ist fast die Hälfte des Harnstoffwertes — auf eine große Bedeutung dieses chemisch anscheinend so gleichgültigen Körpers für den menschlichen Stoffwechsel hin. Und mit größter Zähigkeit — das gehört zu den physiologisch festgestellten Tatsachen — hält der tierische Körper einen gewissen eisernen Bestand an Kochsalz fest. Alle bisher gemachten Erfahrungen auf dem Gebiet des Mineralstoffwechsels haben diese Tatsache immer wieder bestätigt. „Es besteht ... eine gewisse Breite des Kochsalzes in den Säften und Geweben; ebendieselbe bewegt sich in engen Grenzen; das Minimum und Maximum liegen sich so nahe, daß der Prozentgehalt kaum eine Änderung erfährt“ [1]). Hält so der Tierkörper mit großer Zähigkeit den relativen Chlorgehalt seiner Gewebe unter normalen Umständen konstant, so ist um so auffallender und merkwürdiger die Tatsache, daß unter den veränderten Bedingungen, unter die die Lebensvorgänge bei vielen fieberhaften Infektionskrankheiten gestellt werden, der Chlorstoffwechsel eine obigem Gesetz anscheinend gründlichst widersprechende Änderung erfährt.

Soviel ich sehe, hat zuerst Redtenbacher im Jahre 1850 auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß bei Pneumonie eine außerordentliche Verminderung der Harnchloride, die bis zu deren völligem Verschwinden sich steigern kann, statthat. Er führte das für den speziellen Fall der Pneumonie auf die Retention des Chlors bei Bildung des Lungenexsudates zurück.

[1]) C. v. Voit, Handb. d. Physiol. des Stoffwechsels. Bd. VI von Hermanns Handb. d. Physiologie, S. 365.

Unter Retention ist in unserem Falle kein dauernder Vorgang, sondern nur das zeitweilige Zurückbleiben der ausgeführten Chloridmengen hinter der Einfuhr zu verstehen, eine Differenz, die in einer der krankhaften Störung folgenden Periode durch länger oder kürzer dauernde Mehrausfuhr wieder zum Ausgleich gebracht wird.

Die weitere Literatur, eine Kasuistik, die das Phänomen der Chlorretention während des Fiebers und der Mehrausscheidung des Chlors nach der Entfieberung auch für andere fieberhafte akute und subakute Infektionskrankheiten nachweist, ist nicht umfangreich.

Eine Übersicht dieser Literatur für die Zeit bis 1906 ist dem kurzen Abschnitt über unser Thema angefügt, der, von F. Kraus bearbeitet, sich in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels findet. Eingehendere Literaturangaben, insbesondere auch unter Berücksichtigung der ausländischen Veröffentlichungen neuerer Zeit, bringt Schwenkenbecher in seinem ausgezeichneten kritisch sichtenden Aufsatz: Über den Kochsalzstoffwechsel bei Infektionskrankheiten. (Medizinische Klinik 1907, Nr. 28 und 29.)

Nach dieses Autors Angaben ist die charakteristische Änderung der Cl-Ausscheidung bisher festgestellt außer bei Pneumonie bei Typhus abd., Typhus exanthem., Febris recurrens, Masern, Scharlach, auch Angina und Erysipel. Nach einer neueren, im letzten Halbjahr veröffentlichten Arbeit von A. Mayer[1]) zeigt auch eine so eminent chronisch verlaufende Infektionskrankheit wie die Phthise eine Retention der Chloride.

Etwas näher eingehen möchte ich noch auf die viel angeführte Arbeit von Röhmann[2]), weil noch öfter Gelegenheit sein wird, auf diese sehr sorgfältige Untersuchung und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen zurückzukommen.

Röhmann hat in der medizinischen Klinik der Charité (v. Leyden) drei Fälle von Pneumonie und je einen Fall von Typhus exanthem., Masern, akutem Gelenkrheumatismus und Ileotyphus auf ihren Chlorstoffwechsel unter Berücksichtigung des Ge-

[1]) A. Mayer, Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels der Phthisiker. Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 90, Heft 3 und 4.

[2]) Röhmann, Über die Ausscheidung der Chloride im Fieber. Zeitschrift für klinische Medizin 1880, Bd. 1.

haltes der Nahrung, der Fäzes und des Harnes an Chlor untersucht. In allen fünf Fällen von akuter Infektion mit Fieber ist eine sichere, zuweilen bis zu einer Höhe von $11^1/_2$ g sich steigernde Chlorretention nachzuweisen, bei zweien davon, bei denen aus äußeren Gründen die Untersuchung nicht gründlich genug durchgeführt werden konnte (Typhus exanth. und Morbilli), drückt sich eine sichere Tendenz zur Chlorretention im Versuchsergebnis aus. Die beiden subakuten Fälle (Gelenkrheumatismus und Ileotyphus) zeigen nicht das charakteristische und eindeutige Verhalten der akuten Fieberkrankheiten. Immerhin sind während des längeren Verlaufes abwechselnd Perioden von Chlorretention und Mehrausscheidung deutlich zu erkennen.

Warum kann nun die Frage von der Chlorretention bei fieberhaften Erkrankungen noch nicht mit unbestrittener Sicherheit bejaht oder verneint werden? Die vorhandene Möglichkeit einer ganz unzweideutigen Fragestellung und der klar vorgezeichnete einfache Weg der Methodik lassen diese immer noch bestehende Unsicherheit in der Deutung der Untersuchungsresultate verwunderlich erscheinen. In seiner oben schon erwähnten Arbeit gibt Schwenkenbecher eine Zusammenstellung und Besprechung der Gründe für diese Tatsache. Vor allem mangelnde Kenntnis des physiologischen Kochsalzwechsels beim Menschen, der ja der Beurteilung pathologischer Veränderungen unbedingt als für den Vergleich maßgebend zugrunde gelegt werden muß, und Außerachtlassung wichtiger Faktoren des Chloridwechsels, wie z. B. des Wasserwechsels, und von erheblichen Ausfuhrquellen, wie Schweiß und Sputum, außerdem und nicht zuletzt die Unmöglichkeit einer so genauen Versuchsanordnung, wie sie von C. v. Voit für derartige Experimente vorbildlich angegeben und verlangt worden ist, beim Menschen und namentlich beim kranken, vielfach sogar delirierenden oder somnolenten Menschen sind die hauptsächlichsten davon. Trotzdem kommt Schwenkenbecher am Schlusse seiner Arbeit auf Grund eingehendster Würdigung aller Tatsachen und der vorliegenden Versuchsergebnisse zu der Annahme, „daß im Verlaufe zahlreicher Infektionskrankheiten (hinzuzufügen wäre ‚fieberhafter') eine Chlorretention stattfindet, die in der Regel gering ist und bald wieder ausgeglichen wird". Mehr zu folgern wäre bis heute nicht erlaubt. Aber ist die Chlorretention eben nur vielen Infektionen als

solchen spezifisch eigen — nicht allen, z. B. fehlt sie beim Malariaanfall, in dem eher eine Chlor-Ausschüttung beobachtet ist —, oder ist es der fieberhafte Prozeß als solcher, dem die Zurückhaltung der Chloride zuzuschreiben ist? Diese Fragestellung wies auf den experimentellen Weg hin, und gern folgte ich der gütigen Anregung des Herrn Prof. Dr. O. Schulz, die Lösung der Frage unter solchem Gesichtspunkt in Angriff zu nehmen.

Während ich noch mit den Vorarbeiten der weiter unten folgenden Versuche beschäftigt war, wurde mir durch die Güte des Herrn Prof. O. de la Camp Gelegenheit geboten, an einem hierzu geeigneten klinischen Fall, einer subakuten Erkrankung beim Menschen, den Kochsalzstoffwechsel zu verfolgen. Der fünf Jahre alte Knabe B. St. erkrankte am 29. IV. und wurde am 30. IV., mit typischen Skarlatina-Exanthem bedeckt und 39,2° Temperatur, in der Universitäts-Kinderklinik isoliert. Das Fieber (siehe Kurve) erreichte mit 40,6° am 2. V. seine höchste Spitze, um dann innerhalb vierzehn Tagen mit Ausnahme einer kurzen nochmaligen Steigerung am 11. und 12. V. stetig lytisch abzufallen. Die Nahrung des Kranken bestand aus Milch, Eiern, Kakao (bereitet aus Kakao, Hafermehl, Milch, Wasser und Zucker in stets gleichem Verhältnis), Zwieback, Orangen- und Zitronenlimonade, Bouillon (auch mit Ei), Kaffee und Tee (mit Milch), Kirschenkompot. Hiervon wurde Cl-frei oder so gut wie Cl-frei gefunden das Kakaopulver, das Hafermehl, das Wasser, der Zwieback, Orangen- und Zitronenlimonade, Kirschenkompot, Kaffee, Tee und selbstverständlich der Zucker; quantitativ bestimmbares Chlor (alle Chlorbestimmungen sind nach Volhard-Salkowski ausgeführt und auf Kochsalz berechnet) enthielten: Milch im Durchschnitt 0,1559 g NaCl in 100 ccm, Bouillon 0,812 g NaCl in 100 ccm, 1 Ei 0,14765 g NaCl (berechnet nach J. König). Der 24stündige Harn des Kranken wurde jeden Morgen um dieselbe Zeit fortgenommen und ebenfalls nach Volhard-Salkowski titriert (Ausfällen des Chlors aus der salpetersauren Lösung mit überschüssiger $^1/_{10}$n-Silbernitratlösung und Zurücktitrieren des Überschusses an Silberlösung mit $^1/_{10}$n-Rhodanammonium unter Beihilfe von Ferridammoniumsulfat als Indikator. Vgl. Späth, Untersuchung des Harnes. 2. Aufl. 1903.

Der Kranke hatte mit Ausnahme dreier Tage ganz im Beginn der Beobachtung täglich normal defäziert. Der Kot wurde

nicht analysiert, weil er erfahrungsgemäß nur ganz geringe und darum ohne erhebliche Beeinträchtigung des Versuchsergebnisses zu vernachlässigende Mengen an Kochsalz enthält. Über das Verhalten des Kochsalzes im Verdauungskanal sagt Magnus-Levy in von Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels in dem Abschnitt über die Physiologie des Stoffwechsels: „Natrium und Chlor werden außer bei heftigen Durchfällen, bei denen größere Mengen NaCl mit den Fäzes ausgeschieden werden, fast vollständig resorbiert. Im normalen Kot erscheinen höchstens Dezigramme Cl und Na; es wird also nicht nur das Kochsalz der Nahrung, sondern auch die Salzsäure des Magens, das saure kohlensaure Natrium und das Kochsalz der Verdauungssäfte zum größten Teil wieder resorbiert. — Die Aufsaugungsfähigkeit für Natriumsalze ist fast unbeschränkt.“ Und weiter an späterer Stelle: „bei dem Studium derartiger (NaCl)-Bilanzen sind wir ausnahmsweise in der Lage, auf Chlorbestimmungen in den Fäzes verzichten zu können, außer bei Durchfällen erscheinen nur Spuren, höchstens Dezigramme Chlor im Stuhl.“

Geschwitzt hat der Patient nie erheblich, dagegen erbrach er am dritten, vierten, fünften und sechsten Beobachtungstage, so daß damit nicht nur Kochsalz der Nahrung, sondern auch Chlor des Magensaftes in unbestimmter Menge der Aufzeichnung verloren ging.

Unterzieht man nun das Ergebnis der Beobachtung einer Betrachtung, so stellt sich heraus, daß es anscheinend der Annahme einer NaCl-Retention während der Fieberperiode widerspricht. Dem ist aber nicht so. Allerdings bei Subtraktion der Ausgabe von der Einnahme stoße ich auf die Tatsache, daß der Patient 1,214 g NaCl mehr ausgeschieden hat als eingenommen, und zwar das insgesamt aus der Bilanz von dreizehn Fiebertagen, während er innerhalb der drei folgenden fieberfreien Tage allein 2,546 g mehr ausscheidet als einnimmt. Immerhin könnte so vielleicht schon von relativer Retention und nachheriger Mehrausscheidung gesprochen werden. Aber diese Einschränkung des Urteils scheint mir durchaus nicht notwendig zu sein. Es kann, ja es muß trotzdem hier eine absolute Retention von Chloriden angenommen werden unter Berücksichtigung eines Umstandes, der mir, nach der vorliegenden Literatur zu schließen, viel zu

wenig oder keine Beachtung gefunden zu haben scheint: das ist die während jeder fieberhaften Erkrankung von nicht zu kurzer Dauer erfolgende meist recht beträchtliche Abnahme des Körpergewichts. Leider ist es bei unserem Patienten versäumt worden, das Gewicht bei seiner Einlieferung ins Krankenhaus kurz nach Beginn seiner Erkrankung festzustellen. Nehmen wir aber beispielshalber an, der Kranke habe während seiner fast dreiwöchentlichen Fieberzeit um 2 kg Körpergewicht abgenommen, — der rapide Anstieg der Gewichtskurve von 13,2 auf 15,85 kg innerhalb zweier Wochen Rekonvaleszenz läßt diese Annahme als nicht unberechtigt erscheinen — und weiter, daß der durchschnittliche Kochsalzgehalt der Körpersubstanz der höheren Säugetiere mit nur 0,25 % in Anschlag zu bringen sei, was wohl sicher zu niedrig ist, so hätten wir bei 2 kg Körpergewichtsverlust schon 5 g frei gewordenen Kochsalzes, das bei Nichtausscheidung als retiniert angesehen werden muß. Wie gesagt, diese Zahlen sind bloß angenommene; ich habe sie nur ungefähr der Wirklichkeit anzupassen gesucht. Immerhin sind sie geeignet, ein Bild von der Wichtigkeit des Gewichtsverlustes für die Beurteilung der Chlorretention im Fieber zu geben. Genau die Größe der durch Einschmelzung von Körpersubstanz bedingten Chlorretention zu bestimmen ist vorläufig wohl überhaupt noch nicht möglich, einmal weil nur spärliche und deshalb noch nicht allgemein für Berechnungen verwertbare Analysen der einzelnen Organe des menschlichen Körpers vorliegen, und weiter, weil aus unseren Bestimmungen der Endprodukte des Stoffwechsels kein Schluß darauf gezogen werden kann, aus welchen Organen die quantitativ ermittelten organischen und anorganischen Ausscheidungsprodukte hervorgegangen sind, und besonders, in welchem Verhältnis die einzelnen Organe, Gewebe und Gewebsflüssigkeiten das Material zu den Ausscheidungsprodukten geliefert haben.

Betrachten wir jetzt die Zusammenstellung der Temperatur-, Kochsalzeinnahme- und Kochsalzausscheidungskurve, so fällt auf, daß, ausgenommen die ersten Beoachtungstage, bei denen wir es noch mit einer Nachwirkung der vorher noch nicht geregelten Kost zu tun haben, die Kurve der NaCl-Ausscheidung mit zwei Ausnahmen sich unter der der Kochsalzeinfuhr hält. Die eine Ausnahme ist die Kochsalzmehrausscheidung nach dem end-

gültigen Fieberabfall. Die andere, interessantere ist der exakte Ausdruck des Temperaturabfalls und -wiederanstiegs am zehnten und elften Krankheitstage in den Kochsalzkurven. Denn ganz entsprechend, nur um 24 Stunden verschoben, erhebt sich die Kurve der Ausscheidung des Kochsalzes über die der Einfuhr, um dann ein wenig verzögert von neuem unter die Einfuhrkurve abzu-

Staib, Bernhard, 5 Jahre alt.

Fieberperiode.

	Datum	Körper-temperatur	Harnmenge in ccm.	spezif. Gewicht des Harns	% NaCl im Harn	Gesamt-NaCl des Harns in g	Gesamt-NaCl der Nahrung in g	Bemerkungen.
1.	2. V.	40,6°	335	1018	0,4002	1,341	0,935	
2.	3. V.	40,5°	520	1016	0,3364	1,749	0,780	
3.	4. V.	40,1°	1410	10065	0,1508	2,126	1,871	Erbrechen!
4.	5. V.	39,5°	1180	1010	0,1624	1,975	0,394	Erbrechen!
5.	6. V.	39,6°	340	1015	0,1392	0,473	1,066	Erbrechen!
6.	7. V.	39,4°	765	1007	0,116	0,887	1,686	Erbrechen!
7.	8. V.	39,0°	470	1012	0,174	0,818	1,385	
8.	9. V.	38,6°	700	1010	0,232	1,624	1,949	
9.	10. V.	38,1°	445	1013	0,3828	1,703	1,928	
10.	11. V.	39,0°	665	1010	0,4528	3,011	1,966	
11.	12. V.	39,5°	620	1010	0,3364	1,426	1,111	Erbrechen!
12.	13. V.	38,2°	535	1013	0,3944	2,110	2,045	
13.	14. V.	38°	320	1020	0,7018	2,246	3,159	
	Im ganzen in 13 Tagen:					**21,489**	**20,275**	

Nachperiode.

1.	15. V.	37,3°	712	1012	0,6612	4,708	4,607	
2.	16. V.	37,4°	700	1012	0,5916	4,141	2,838	
3.	17. V.	37,3°	1035	1010	0,638	6,699	5,557	
	Im ganzen in 3 Tagen:					**15,548**	**13,002**	

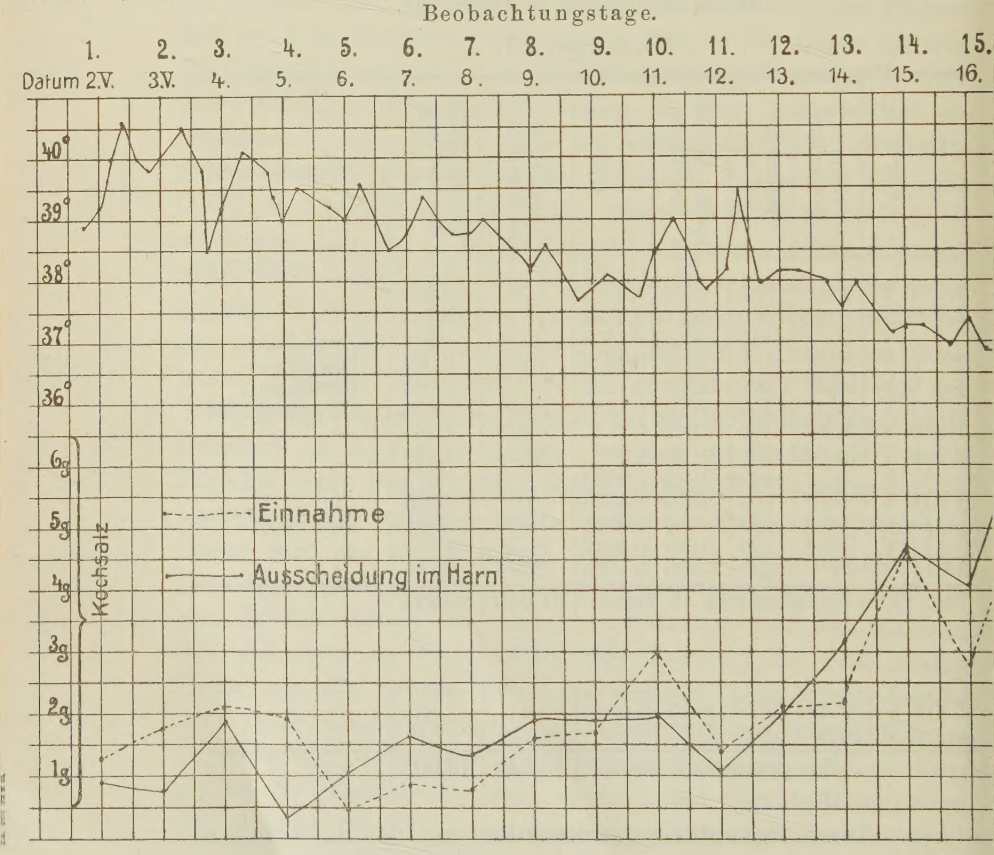
sinken. Diese Promptheit der Reaktion, mit der die Kochsalzbilanz auf Temperaturschwankungen antwortet, scheint mir sehr bemerkenswert.

Als Ergebnis der Beobachtung ist, trotz der Schwächen, die aus den bereits in der Einleitung ganz allgemein für ähnliche Untersuchungen besprochenen und hier deshalb nicht noch einmal zu wiederholenden Gründen ihr anhaften, doch unzweideutig wenigstens die Tendenz zur Chlorretention zu erkennen.

Unser Fall ist deshalb den subakuten Fällen Röhmanns an die Seite zu stellen und nähert sich dem Typhusfall von Garrat (siehe bei Schwenkenbecher l. c.) sowie dem Phthisisfall A. Mayers.

Jedenfalls wies auch die Bearbeitung dieses klinischen Falles durch die aus dem Fehlen strenger Versuchsbedingungen

Knabe B. St.



sich ergebende Lückenhaftigkeit der Resultate auf die Notwendigkeit von Tierversuchen, die ja gerade die Möglichkeit einfachster und genau zu kontrollierender Versuchsanordnung bieten, hin.

Ist es der fieberhafte Prozeß als solcher, der die Chlorretention bedingt? Diese Fragestellung setzte ein reines Fieber ohne jede entstellende Komplikation voraus. Durch Einspritzung

putrider oder in Zersetzung begriffener tierischer Substanzen haben schon Pitha und Billroth künstliches Fieber bei Tieren erzeugt. Aber das war kein reines, kein aseptisches Fieber. Unsere Aufgabe verlangte vor allem, daß jede Störung des Stoffwechsels, wie sie durch lebende, dem tierischen Körper einverleibte fiebererregende Bakterien hervorgerufen wird, sowie Abszeß- und Exsudatbildung vermieden und eine Lebensgefährdung der Versuchstiere durch zuverlässige Dosierbarkeit des einzuspritzenden Fiebermittels soweit als irgend angängig ausgeschlossen werde. Besonders auf diesen zweiten Punkt mußte ich Gewicht legen: die Tiere durften dem Fieber nicht erliegen; denn gerade die Gesundungsperiode gehörte ja zu den wichtigsten Versuchsabschnitten.

Aus weiter unten anzugebenden Gründen benutzte ich als Versuchstiere Hunde.

Zunächst bin ich in der Gewinnung eines aseptischen pyrogenen Stoffes dem Vorgehen W. Rosenthals[1]) gefolgt und habe an einer von Herrn Prof. O. Schulz aus seinem Versuchsmaterial gütigst zur Verfügung gestellten thyreoidektomierten etwa 6 kg schweren Hündin, die später nicht mehr verwendet wurde, mit einem aus Phthisikersputum durch Alkoholfällung und Glyzerinextraktion hergestellten Material Fieber zu erzeugen versucht. W. Rosenthal hatte das Extrakt allerdings nur für Kaninchen verwendet und dabei, wie auch ich, gute Erfolge erzielt. Beim Hund versagte das Mittel. Die Schwierigkeit, bei Hunden Fieber zu erzeugen, ist bekannt. Vom Tuberkulin, an das man hätte denken können, wurde deshalb von vornherein Abstand genommen, weil, wenn das Mittel überhaupt beim Hund Fieber erzeugt hätte, sicher sehr große Mengen davon nötig geworden wären bei der notwendigerweise länger auszudehnenden Versuchsdauer; die Kosten wären unverhältnismäßig groß geworden. Nach Ausscheidung dieser Mittel wurde auf Veranlassung des Herrn Prof. O. Schulz, dem früher bei der künstlichen Erzeugung von aseptischem Fieber sterilisierte Pyocyaneus-Kulturen die besten Dienste geleistet hatten, mit solchen Kulturen vorgegangen, mit gutem Erfolge, wie ich gleich voraus nehmen will.

[1]) W. Rosenthal, Thermoelektr. Untersuchungen über die Temperaturverteilung im Fieber. Inaug.-Diss. Erlangen 1893.

Nach Lexer[1]) „bildet der Pyocyaneus im Tierkörper, ohne sich stark zu vermehren, heftige Gifte . . . Der subkutanen und intravenösen Einspritzung geringer Mengen virulenter Kulturen folgt eine schwere, in 24 Stunden oder in vielen Wochen tödliche Erkrankung (mit Nephritis und Hämorrhagien im Magendarmkanal) . . . Auch Lähmungen und Degenerationen der Organe kommen bei chronischem Verlaufe vor. Ganz ähnlich wirken in genügenden Dosen sterile Kulturen, da sie die Giftstoffe der Bakterien enthalten.“ Von einer Agarkultur, die mir Herr Prof. L. Heim gütigst zur Verfügung stellte, wurden Röhrchen und Kolben sterilisierter Rindfleischbouillon (500 g fett- und bindegewebsfreies Rindfleisch mit 1200 ccm Wasser kalt extrahiert, durch Kochen enteiweißt, neutralisiert, filtriert, dann nach Zufügen von 10 g Pepton und 5 g Kochsalz im strömenden Dampf sterilisiert) geimpft und acht Tage im Brutschrank belassen. Immer schon nach 24 Stunden war deutlich schöne grüne Fluoreszenz zu bemerken, die sich von Tag zu Tag bis zu einer gewissen Grenze intensiver gestaltete. Die Kolben, deren Inhalt zur Einspritzung verwendet werden sollte, wurden nun zu wiederholten Malen zwei bis drei Stunden bei 60° im Wasserbad gehalten und Abimpfungen von diesen Kolben dann immer steril befunden. Die Bouillon zeigte sich jetzt in eine schleimig zähe, kaum fadenziehende, tief blaugrüne Masse verwandelt; diese wurde vor Licht geschützt und kühl aufbewahrt und zur Injektion verwendet.

Die Wirkung des Mittels auf die Versuchstiere war eine prompte. Nach drei Stunden meist war die Temperatur, wenn vorher normal, — sie hält sich nach meiner Erfahrung beim normalen Hund zwischen 37,8° und 38,6°, selten höher, bis höchstens 39° — um $1^1/_2$ bis 2 Grad hinaufgeschnellt; auf den schon fiebernden Hund war die pyrogene Wirkung unseres Fieberstoffes - Pyocyanin soll er im folgenden der Kürze halber, vielleicht nicht ganz korrekt, genannt werden — zwar keine so große, aber immerhin eine deutliche und erhebliche. Eine, wenn auch geringe, so doch deutliche Angewöhnung an das Mittel machte sich im Laufe der Versuche bemerkbar, derart, daß auf gleiche Mengen desselben Präparats die Fiebersteige-

[1]) Lexer, Allgemeine Chirurgie I, 156. 1. Aufl. 1904.

rungen geringer wurden, so daß zur Erzielung gleich hoher Temperatur größere Injektionsdosen des Pyocyanins nötig wurden. An Nebenwirkungen wurde jedesmal zwei bis drei Tage nach Einsetzen der Fiebertemperatur bei beiden Versuchshunden allgemeine Mattigkeit, verminderte Freßlust, die bei dem einen Hund sogar zur Änderung der Nahrung zwang, Schwäche und Zittern am ganzen Körper, eine hochgradige Parese und merkliche Abmagerung der Hinterextremitäten bemerkt, Zeichen, die ganz ähnlich auch bei Inanitionshunden, z. B. von C. v. Voit, beobachtet wurden. Die Tiere, die sich vorher sofort beim Abnehmen des Käfigdeckels mit Leichtigkeit auf den Hinterbeinen aufrichteten und über den Käfigrand mit den Vorderpfoten emporhoben, waren nunmehr kaum zum Aufstehen zu bewegen, zeitweise bedurfte es sogar, um sie bei der Fütterung auf die Beine zu bringen, der Nachhilfe.

Die geringen Mengen von Eiweiß im Harn, wie sie durch Essigsäure-Ferrocyankalium und durch die Kochprobe sehr oft im normalen Hundeharn angezeigt werden, vermehrten sich um ein geringes bei unserm Hund II, während bei Hund I sich ganz akut, wie weiter unten näher zu schildern sein wird, die Zeichen einer hämorrhagischen Nephritis einstellten.

Zu berücksichtigen ist bei alledem, daß bei beiden Hunden zur Aufrechterhaltung des Fiebers die Injektionen oft wiederholt werden mußten (Hund I 5 Injektionen in 5 Tagen mit im ganzen 29 ccm und Hund II innerhalb 10 Tagen 7 Injektionen mit insgesamt 44 ccm sterilisierter Pyocyaneus-Bouillon). Jetzt, zur Zeit der Niederschrift dieser Zeilen, befinden sich beide Tiere vollkommen wohl und bewegen sich ganz normal. Doch hat es bei Hund II immerhin mehrere Wochen gedauert, bis sich die Unsicherheit auf den Hinterbeinen völlig verlor.

An der Injektionsstelle selbst blieben, abgesehen von länger dauernder Schmerzempfindlichkeit, beträchtlichere Reizerscheinungen bis auf eine Ausnahme ganz aus. Die injizierte Menge war, soweit fühlbar, immer nach wenigen Stunden restlos resorbiert. Nur ein einzigesmal blieb bei Hund I an der Injektionsstelle — es wurde in der Regel an den Flanken nach dem Bauche zu, wo die Haut locker und leicht verschieblich ist, eingespritzt — eine schmerzhafte, undeutlich fluktuierende Beule 24 Stunden lang bestehen; nach weiteren 24 Stunden war sie verschwunden.

Notwendig waren Versuchstiere, deren Stoffwechsel sich in nicht zu kleinen Verhältnissen bewegte, und deren Ernährung dabei unter möglichst einfachen und gleichmäßigen Bedingungen gehalten werden konnte. Diese Anforderungen erfüllten die Hunde, wie ich sie zur Verfügung hatte (ca. 9 kg schwer) ausgezeichnet. Bei der Wahl des Hundes als Versuchstier ergab sich noch ein weiterer Vorteil. Da die Hunde auch bei fieberhafter Körpertemperatur nur Dunstschweiß abgeben, so fiel damit eine beim Menschen die Versuchsbedingungen komplizierende, nicht unerhebliche Kochsalzausfuhrquelle weg, was die Versuchsanordnung sehr erleichterte. Die Tiere konnten bequem in den hier im physiologischen Institut für solche Zwecke gebräuchlichen runden Zinkblechkäfigen gehalten und, nachdem sie sich innerhalb weniger Tage an den Aufenthalt im engen Raum gewöhnt hatten, zu regelmäßiger Aufnahme der Nahrung und ziemlich regelmäßiger Entleerung von Harn und Kot abgerichtet werden. Die Fütterung erfolgte in der fieberfreien Zeit stets abends zwischen 5 und 6 Uhr. Während der Fieberperiode zwang die verminderte Freßlust, die Futterration in zwei gleiche Teile geteilt mittags und abends zu verabreichen. Die Temperaturmessungen erfolgten regelmäßig morgens gegen 9 Uhr und abends ungefähr eine Stunde nach der Fütterung; während der Fieberperioden wurde, soweit es an den einzelnen Tagen erforderlich schien, die Temperatur auch tagsüber öfter kontrolliert. Die Harn- und Kotentnahme geschah stets morgens möglichst um dieselbe Stunde.

Die Nahrung der Versuchshunde bestand ausschließlich aus gewogenen bezw. gemessenen Mengen von Spratts Hundekuchen und immer aus derselben Quelle bezogener Kuhmilch. Da Hund II in der Fieberperiode die Aufnahme des Hundekuchens verweigerte, habe ich ihm während dieser Zeit gewogene Mengen gekochter Kartoffeln, mit Milch zu einem Brei verrührt, gegeben, um dadurch den reinen allzu diarrhoischen Milchkot konsistenter zu gestalten. Trotzdem war der Kot noch weichbreiig und hellgelb, und es geschah zu wiederholten Malen, aber nur während der Fieberperiode, daß der Hund sofort nach der Entleerung sich herumdrehte und den frischgesetzten Kot säuberlichst wieder auffraß, trotzdem er meist nur mit Mühe dazu bewogen werden konnte, seine Tagesration restlos aufzuzehren.

Die Bestimmung des Kochsalzes im Hundekuchen, die als höchsten Wert 0,1755 % NaCl ergab, wurde folgendermaßen ausgeführt. Es wurde von vielen in kleine Stücke zerschlagenen Kuchen eine gewisse beträchtliche Menge, in der Rinde und Inneres in annähernd richtigem Verhältnis vorhanden waren, wiederholt durch eine kleine Schrotmühle durchgetrieben, dann fein gesiebt und die gröberen Reste im Mörser pulverisiert, so daß nun für die Analyse ein genügend gemischtes feines Pulver vorlag, von dem die einzelnen Proben entnommen werden konten. 10 g davon, bis auf Milligramme genau in der Platinschale abgewogen, wurden nun langsam bei höchstens dunkler Rotglut verascht; die noch grau aussehende Asche in destilliertem Wasser aufgenommen, die noch Kohle enthaltende Lösung durch ein aschearmes Filter filtriert, das Filter mit Rückstand wiederholt gewaschen, dann bei 105° getrocknet und am Platindraht über der Platinschale verbrannt, darauf die nun verbleibende Asche bei mäßiger Rotglut bis zur Erreichung gleichmäßig heller Färbung erhitzt. Nach Abkühlung wurde das Filtrat unter Nachspülen in die Platinschale zurückgebracht und auf dem Wasserbade stark eingeengt. Die nach dem Eindampfen verbleibende geringe Flüssigkeitsmenge wurde in der Platinschale mit ca. 30 %iger Salpetersäure angesäuert, wobei Karbonate und Phosphate sich lösten, dann in einen Meßkolben übergeführt, auf 50 oder 100 ccm aufgefüllt und endlich diese Lösung zur schon oben kurz skizzierten Kochsalztitrierung nach Volhard-Salkowski benützt[1]).

Die Milch, aus ganz anderer Bezugsquelle stammend als die der Kinderklinik, ergab im Mittel aus wiederholten gut übereinstimmenden Analysen 0,233 % NaCl. Auch hier wurde das Kochsalz in der Asche bestimmt. Eine mit der Pipette genau abgemessene Menge (25 ccm) derselben frischen und frisch abgekochten Milch, wie sie die Hunde zur Nahrung erhielten, wurde in die Platinschale gegeben, auf dem Wasserbad zur

[1]) Die wesentlichen in Anwendung kommenden Lösungen: $^1/_{10}$ n-Silbernitrat und $^1/_{10}$ n-Rhodanammoniumlösung, von denen noch ein älterer Vorrat vorhanden war, standen anfangs wie 10 ccm : 9,9 ccm aufeinander ein, später, aus Normallösungen von Merck (Darmstadt) frisch bereitet, differierten sie bei 10 ccm höchstens um 0,05 ccm von einander.

Trockne verdampft und die weitere Veraschung und Kochsalzbestimmung dann wie oben beim Hundekuchen vorgenommen.

Bei der Kochsalzarmut dieser beiden Nahrungsmittel erschien es zweckmäßig, die Nahrung künstlich etwas kochsalzreicher zu gestalten, um den Chloridstoffwechsel nicht auf zu kleine Maße sinken zu lassen. So wurden der jedesmaligen Tagesration 50 ccm einer ca. 3 % Kochsalzlösung (der genauere Gehalt an Kochsalz wurde bis auf Milligramme durch Titration bestimmt) hinzugefügt.

Das quantitativ nicht in Betracht kommende Mengen von Kochsalz enthaltende Wasser der städtischen Wasserleitung wurde in abgemessener Menge der Nahrung zugesetzt und das nun aus Hundekuchen, Milch, Kochsalzlösung und Wasser bestehende Gemenge vor dem Verabreichen kurz aufgekocht und abgekühlt den Tieren verfüttert.

Begonnen wurde der erste Versuch, nachdem das Tier, ein männlicher kurzhaariger deutscher Schäferhund, unter meinen Augen Harn[1]) und Kot, allem Ermessen nach vollständig, entleert hatte; schon einige Tage vorher war er im Käfig bei der ihm zugedachten Kost gehalten worden. Die Nahrung bestand in den ersten fünf Versuchstagen aus je 100 g Spratts Hundekuchen, 100 ccm Milch und 300 ccm Wasser. Vom sechsten Versuchstage ab wurden dieser täglichen Nahrung aus schon weiter oben dargelegtem Grunde 50 ccm einer ca. 3 %igen Kochsalzlösung hinzugefügt (hergestellt durch Auflösen von 30 g Kochsalz in 1 l destillierten Wassers; der durch Titration bis auf Milligramme bestimmte genaue und beim wiederholten Anfertigen der Lösung jedesmal in Berechnung gezogene NaCl-Wert schwankte um 2,9 % herum). Vom siebenten Versuchstage ab erhielt der Hund, da die stetige Gewichtsabnahme die Nahrung als unzureichend anzeigte, täglich 20 g Hundekuchen mehr. Der hierauf folgenden kurzen Zeit der Gewichtszunahme (6., 7., 8. Juli) schloß sich dann wiederum eine weitere Zeit des Gewichtsverlustes an, den ich aber, um die Gleichmäßigkeit der Ernährung nicht mehr zu stören, nicht noch durch neuerliche Zulage auszugleichen versuchte.

[1]) Die Katheterisierung war wiederholt versucht worden, hatte sich aber wegen vorliegender Urethralschleimhautfalten nicht ausführen lassen.

Am zehnten Versuchstag (8. Juli) wurde es unabsichtlich unterlassen, der Nahrung die bestimmte Menge Kochsalzlösung zuzusetzen. Mit größter Genauigkeit registriert die Kochsalzausscheidung dieses Tages die Versäumnis mit einem quantitativ bis auf die Zentigramme entsprechenden Rückgang des Harn-NaCl, eine für die Promptheit des normalen Kochsalzwechsels beim Hunde sehr wichtige Tatsache. Die zwölftägige Vorperiode schließt ab mit einer Kochsalzeinnahme von 13,813 g und einer Kochsalzausgabe von 14.598 g, also einer Mehrausscheidung von 0,785 g. Berücksichtigen wir dabei den Gewichtsverlust von 520 g, so finden wir diese Mehrausscheidung im Sinne der schon oben bei der klinischen Untersuchung dargelegten Auffassung durch das bei der Gewebseinschmelzung frei gewordene Kochsalz (1,30 g) reichlichst gedeckt.

Am dreizehnten Versuchstag erhielt der Hund 10 ccm Pyocyanin eingespritzt, an den drei folgenden Tagen je 5 ccm, am siebzehnten Versuchstag 4 ccm des Fiebermittels. Gleich nach der ersten Injektion stieg die Temperatur von 38,3° früh 7^{40} auf 39,6° um 11^{15} vormittags. Auch noch am folgenden Morgen hielt sie sich auf 39,9°. Trotzdem wurde wieder injiziert, ohne daß dadurch das Fieber höher hinaufgetrieben worden wäre. Dagegen erzielte die dritte Einspritzung am folgenden Tage eine Fiebertemperatur von 40,4°. Die weiteren Injektionen hielten die Temperatur innerhalb der oben angegebenen Grenzen. Der Harn war während dieser Zeit im Durchschnitt konzentrierter als in der Vorperiode, wie aus der Angabe des spezifischen Gewichtes zu ersehen: Fieberharn. trotzdem die Harnmenge nicht wesentlich vermindert war. Die Kochsalzwerte des Harnes bleiben deutlich hinter den Zahlen der NaCl-Einfuhr zurück, im Durchschnitt auch die der beiden letzten Tage, bei denen infolge unregelmäßiger Harnentleerung die auf den einzelnen Tag entfallenden Harnmengen erheblich voneinander abweichen.

Seine Nahrung nahm der Hund, der alle oben schon geschilderten Folgen des Pyocyaninfiebers ausgeprägt zeigte, täglich auf zwei Portionen verteilt, anstandslos ohne Rest.

Der Kot war während der Fieberperiode, ebenso wie während der Vorperiode, stets geformt und von normaler Konsistenz.

In der Nacht vom sechsten zum siebenten Versuchstag nun trat anscheinend plötzlich eine Erkrankung auf, die die weitere

Fortsetzung der Pyocyanininjektionen zu unterlassen gebot, wenn nicht das Leben des Versuchstieres gefährdet werden sollte. Von 39,0° am vorhergehenden Abend fiel die Körpertemperatur über Nacht auf 38,6°. Begleitet war dieser Temperaturabfall von der Entleerung einer unverhältnismäßig großen Harnmenge. Die genauere chemische und mikroskopische Untersuchung des Harns ergab den Eintritt einer hämorrhagischen Nephritis: reichlichster Gehalt an roten Blutkörperchen und Eiweiß, wohingegen während der Fieberperiode die schon normalerweise vorhandene Eiweißreaktion nur um weniges stärker geworden war. Gleichzeitig erfolgte damit eine die NaCl-Einfuhr um ein beträchtliches übersteigende Kochsalzausscheidung (siehe Tabelle und Kurve). Die hämorrhagische Nephritis klang in den folgenden Tagen allmählich ab, um am achten Tage nach Beginn vollständig aufzuhören.

Wie schon für die einzelnen Tageszahlen der NaCl-Ausfuhr im Harn erwähnt, bleibt selbstverständlich auch deren Gesamtsumme für die sechs Fiebertage hinter der Gesamteinfuhr an Kochsalz zurück. Eingeführt wurden (die mit dem Pyocyanin eingeführte NaCl-Menge blieb, weil ganz unerheblich, unberücksichtigt; sie würde alles in allem noch nicht über 0,2 g ausmachen)

im Futter	11,350 g NaCl
Ausgeführt wurden im Harn .	9,174 g NaCl
Bleiben also retiniert . . .	2,176 g NaCl.

Wiederum aber muß noch berücksichtigt werden, daß das Tier während der Fieberperiode weiter an Gewicht verlor, und zwar um 180 g. Die wahre Kochsalzaufspeicherung würde durch die analytisch gefundene Retention von 2,176 g NaCl nur dann unmittelbar ausgedrückt werden, wenn das Körpergewicht während der Fieberperiode konstant geblieben wäre. Denn Körpergewichtserhöhung, wenn durch Anbildung von Körpersubstanz bedingt, führt an sich schon zu einer Zurückhaltung von Kochsalz im Körper, und umgekehrt Körpergewichtsverminderung, wenn durch Einschmelzung von Körpersubstanz bedingt, führt an sich schon zu einer Mehrausscheidung von Kochsalz. Tritt bei Einschmelzung von Körpersubstanz die zu erwartende Mehrausscheidung von Kochsalz nicht ein, so bedeutet das nichts anderes, als daß

die dem Gewichtsverlust entsprechende Kochsalzmenge gegen die Norm retiniert worden ist. Im vorliegenden Fall ist diese dem Gewichtsverlust von 180 g entsprechende, sozusagen frei gewordene Kochsalzmenge auf $1{,}80 \times 0{,}25 = 0{,}45$ g zu veranschlagen. Diese 0,45 g NaCl wurden außer den analytisch nachgewiesenen 2,176 g retiniert, so daß also die Gesamtretention an Kochsalz $2{,}176 + 0{,}45 = 2{,}626$ g betragen würde. Mit diesem Ergebnis werden wir weiter unten noch zu rechnen haben.

Die Nachperiode, in die der Versuchstag, der den kritischen Temperaturabfall enthält, miteingerechnet ist, erstreckt sich über neun Tage; ich habe sie so lange ausgedehnt, um einigermaßen eine Gleichgewichtseinstellung zwischen NaCl-Ausfuhr und -Einfuhr zu erreichen. Ganz konnte diese Einstellung aus äußeren Gründen nicht abgewartet werden. Der Hund erholte sich während dieser Zeit zusehends, wenn er auch zu dem Zeitpunkt, an dem der Versuch abgebrochen wurde, die normale Gebrauchsfähigkeit seiner Beine noch nicht vollkommen wiedererlangt hatte.

Die Futterration war nur insofern etwas vermehrt, als der Hund seiner Nephritis wegen 100 ccm Wasser im Tag mehr bekam. Daß diese Vermehrung der Flüssigkeitszufuhr ceteris paribus keinen wesentlichen Einfluß auf die NaCl-Ausscheidung haben konnte, beweist der dritte Versuch, bei dem in der Fieberperiode trotz viel größerer Steigerung der Flüssigkeitszufuhr eine Kochsalzzurückhaltung zustande kam.

Das spezifische Gewicht des Harns schwankt wieder innerhalb der normalen Breite.

Die Werte für die Kochsalzausfuhr zeigen sich nun besonders in den ersten sechs Tagen der Nachperiode erheblich größer als die der Einfuhr. Unter allmählicher Steigerung wird die Ausfuhr am vierten Tag mit 3,446 g am größten, um dann wieder allmählich abzusinken.

Insgesamt eingeführt in den neun Tagen der Nachperiode wurden . . . . . 17,024 g NaCl
Insgesamt ausgeführt wurden im Harn . . . 21,946 g NaCl

Also wurden mehr ausgeschieden i. d. Nachperiode 4,922 g NaCl.

Hatten wir oben eine Retention von im ganzen 2,626 g NaCl, so braucht die Mehrausscheidung von 4,922 g NaCl, also einer um 2,296 g zu großen Menge wiederum deshalb nicht zu be-

fremden, weil das Versuchstier in den neun Tagen der Nachperiode wiederum um 720 g an Gewicht verlor, ein Gewichtsverlust, der ja unserer Berechnung nach einer mehr auszuscheidenden Kochsalzmenge von $7{,}20 \times 0{,}25 = 1{,}8$ g entsprechen würde.

Hund I.

Vorperiode.

	Datum	Körpergewicht	Körpertemperatur	Harnmenge in ccm	spezif. Gewicht des Harns	% NaCl im Harn	Gesamt-NaCl des Harns in g	Gesamt-NaCl der Nahrung in g	Bemerkungen.
1.	29. VI.	9220	38,6°	390	1015	0,1856	0,724	0,4105	
2.	30. VI.	9320	38,5°		1020			0,4105	
3.	1. VII.	9050	38,45°	385	1015	0,117	0,450	0,4105	
4.	2. VII.	9070	38,6°	635	1016	0,1989	1,273	0,4105	
5.	3. VII.	9010	38,5°					0,4105	
6.	4. VII.	8935	38,4°	440	1013	0,3686	1,622	1,8585	Vom 4. VII. ab wurde
7.	5. VII.	8800	38,6°	620	1018	0,6201	3,845	1,8916	Nahrung 50 ccm
8.	6. VII.	8870	38,35°					1,8916	ca. 3% NaCl-L
9.	7. VII.	8890	38,65°	340	1018	0,6552	2,228	1,8916	hinzugefügt.
10.	8. VII.	8830	38,35°	186	1020	0,3218	0,598	0,4436	! Am 8. VII. bliebe
11.	9. VII.	8750	38,8°	470	1012	0,3627	1,705	1,8916	50 ccm NaCl-L
12.	10. VII.	8700	38,5°	320	1020	0,6728	2,153	1,8916	aus der Nahrung
	Im ganzen in 12 Tagen:						**14,598**	**13,8126**	

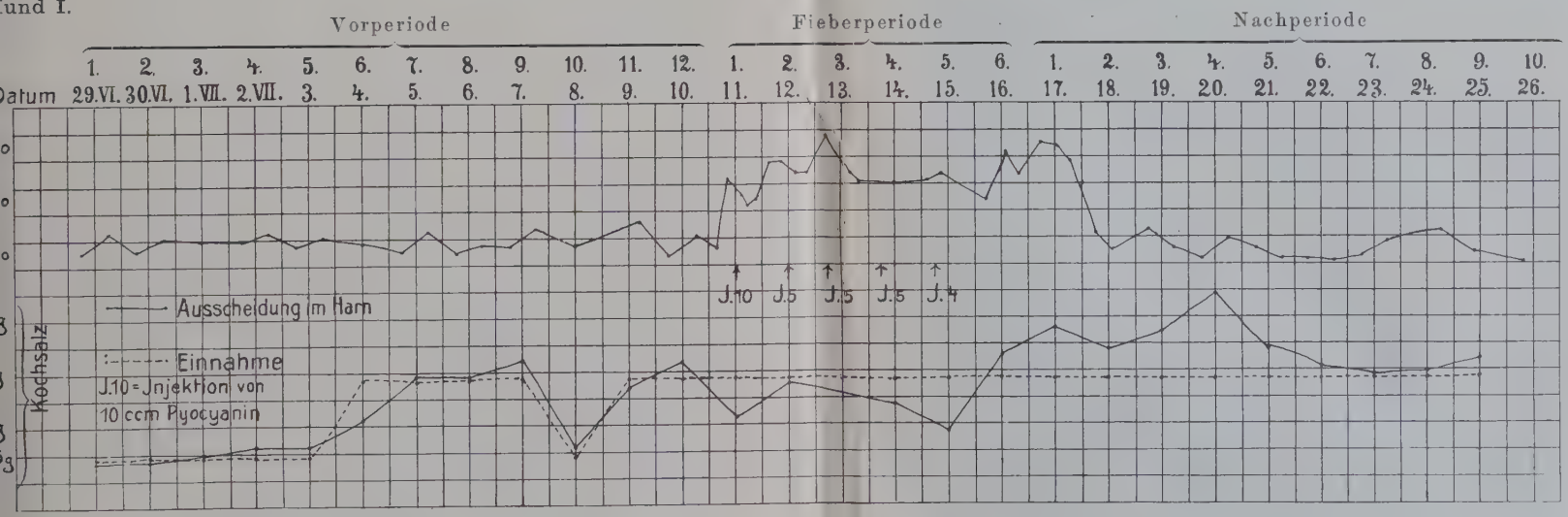
Fieberperiode.

1.	11. VII.	8850	39,6°	220	1025	0,544	1,197	1,8916	10 ccm Pyoc
2.	12. VII.	8663	39,9°	345	1025	0,5207	1,796	1,8916	5 „ „
3.	13. VII.	8700	40,4°	335	1018	0,4797	1,607	1,8916	5 „ „
4.	14. VII.	8730	40,2°	365	1019	0,3861	1,409	1,8916	5 „ „
5.	15. VII.	8670	39,65°	192	1020	0,4446	0,854	1,8916	4 „ „
6.	16. VII.	8520	40,1°	395	1021	0,585	2,311	1,8916	
	Im ganzen in 6 Tagen:						**9,174**	**11,3496**	Im ganz. 29 ccm Pyoc

Nachperiode.

1.	17. VII.	8350	40,25°	515	1015	0,5372	2,767	1,8916	Kritischer Tempera
									fall von 40,2° auf
2.	18. VII.	8050	38,6°	462	1016	0,522	2,412	1,8916	Hämorrhag. Nephr
3.	19. VII.	8250	38,65°	358	1018	0,7605	2,723	1,8916	
4.	20. VII.	8120	38,1°	547	1014	0,6318	3,446	1,8916	
5.	21. VII.	7950	38,45°	290	—	0,8307	2,409	1,8916	
6.	22. VII.	8040	38,05°	315	1022	0,6552	2,063	1,8916	
7.	23. VII.	7950	38,1°	427	1014	0,4505	1,923	1,8916	Hämorrhagische Ne
8.	24. VII.	7820	38,6°	405	1019	0,4914	1,990	1,8916	ausgeheilt.
9.	25. VII.	7800	38,2°	390	1018	0,5675	2,213	1,8916	
	Im ganzen in 9 Tagen:						**21,946**	**17,0244**	

Kund I.


Vorperiode
Fieberperiode
Nachperiode
1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.
Datum 29.VI. 30.VI. 1.VII. 2.VII. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26.
J.10 J.5 J.5 J.5 J.4
Ausscheidung im Harn
Einnahme
J.10 = Injektion von 10 ccm Pyocyanin
Kochsalz

Überblicken wir noch einmal unsern Versuch! Ein Hund, durch länger dauernde gleichmäßige Ernährung in Kochsalzgleichgewicht gebracht, mit dauernd normaler Verdauung, wird unter vollkommen gleichen Bedingungen und, ohne daß irgend welche Störungen der Darmtätigkeit, der Kotbildung und -entleerung eintreten, sechs Tage lang unter aseptischem Fieber gehalten und weitere neun Tage nach kritischem Abfall des Fiebers unter vollkommen gleichen Verhältnissen (bis auf ein geringes Mehr an Wasserzufuhr) beobachtet. Während der ganzen Zeit, d. h. 27 Tage lang, wird sein Kochsalzwechsel quantitativ analytisch verfolgt. Dabei ergibt sich mit Sicherheit und unzweideutig: Vom Eintritt des aseptischen Fiebers an und während der Dauer des Fiebers hielt der Hund Kochsalz in seinem Körper zurück, und zwar im ganzen 2,6 g. Diese aufgespeicherte Salzmenge wurde in der fieberfreien Nachperiode allmählich und nahezu vollständig in neun Tagen wieder ausgeschieden.

Bemerkenswert für die Mechanik des Kochsalzwechsels ist hierbei der allmähliche Gang der Ausscheidung des retinierten Salzes im Gegensatz zu der Schnelligkeit, mit der, wie oben hervorgehoben, der Hund auf eine Verminderung der Kochsalzzufuhr am zehnten Tage der Vorperiode antwortete.

Der zweite Versuch am Hund gestaltete sich etwas umfangreicher, weil bei ihm auch der Stickstoffwechsel berücksichtigt wurde. Die Versuchsbedingungen waren im allgemeinen die gleichen wie im ersten Tierversuch. Der größeren Genauigkeit wegen, besonders hinsichtlich des Stickstoffumsatzes, wurde hier für die Fieber- und die Nachperiode auch der Kot analysiert.

Alle Stickstoffbestimmungen wurden nach Kjeldahl ausgeführt. Dabei geschah die Zerstörung der organischen Substanz mit P_2O_5-haltiger konzentrierter Schwefelsäure stets in großen langhalsigen Jenenser Kolben von $^3/_4$ l Rauminhalt unter Zuhilfenahme von Kupfersulfat als oxydationsbeschleunigendem Mittel und die Übertreibung von Ammoniak nicht durch Destillation über offenem Feuer, sondern im strömenden Dampf. Zur Oxydation waren für die verschiedenen Substanzen ganz verschiedene Mengen von Phosphorschwefelsäure nötig: 25 ccm Harn erforderten höchstens 20 ccm der Säure, 25 ccm Milch 35—40 ccm davon, mindestens ebensoviel 10 g Hundekuchen und 10 g trocknen

Kotpulvers. Die Menge der Schwefelsäure richtet sich eben nicht so sehr nach dem Gehalt der Substanz an Proteinstoffen als an Fett und Kohlenhydraten.

Vom Sprattschen Hundekuchen wurden Proben des gleichen Materials der Analyse unterzogen, das schon, wie oben beschrieben, zur NaCl-Analyse gedient hatte. Es ergab sich aus sechs Analysen ein Mittelwert von 2,268 % N.

Die Milch, die dem Hunde gekocht und schon teilweise entrahmt zum Futter gegeben wurde, zeigte einen verhältnismäßig niedrigen N-Wert: 0,3024 % N.

Des Stickstoffgehaltes der Kartoffeln, die in der Fieberperiode aus schon erwähntem Grunde gegeben wurden, wird weiter unten gedacht werden.

Die oben angeführten Kochsalzwerte der Nahrungsmittel haben auch für die Berechnungen dieses Versuches Geltung, da die genannten Mittelwerte auch aus den während der Zeit des zweiten Hundeversuches ausgeführten Analysen von Stichproben gezogen wurden. Betrachten wir nun die einzelnen Versuchsabschnitte gesondert!

Begonnen wurde der Versuch nach gelungener Katheterisation, und nachdem das Tier schon vier Tage lang vorher unter dem ihm zugedachten Regime gehalten worden war. Die Nahrungsmenge wählte ich bei dem ungefähr dem ersten gleichschweren Hund, einem kleinen braunen, kurzhaarigen Hühnerhund von etwa einem Jahr, etwas größer, um einer physiologischen Unterernährung von vornherein vorzubeugen, was auch gelang. Das Tier erhielt 150 g Spratts Hundekuchen, 100 ccm Milch, 400 ccm Wasser und 50 ccm der schon oben erwähnten, ca. 3 %igen Kochsalzlösung. Die Verdauung war bei dieser Ernährung vollkommen ungestört, die Entleerung und Beschaffenheit des Kotes normal. Der Hund war während der sieben Tage dauernden Vorperiode äußerst lebhaft, so daß das Wägen oft Schwierigkeiten machte. Sein Gewicht war am Ende der Vorperiode das gleiche wie am Anfang. Die Temperatur hielt sich innerhalb der normalen Grenzen. Höchst auffällig war es deshalb, als sich am Ende der Vorperiode herausstellte, daß die Kochsalzausfuhr die Einfuhr um 1,53 g überstieg. Bei der, wie sich an einem Tage des ersten Hundeversuchs erwies, so großen Promptheit des Kochsalzwechsels mußte diese Mehrausscheidung auffallen. Einen

Fehler oder Irrtum habe ich nicht ausfindig machen können; auch nach sorgfältiger Nachprüfung aller analytischen Zahlen blieb das Resultat ohne erklärenden Grund bestehen. Längere Versuchsreihen über den normalen NaCl-Wechsel beim Hund müßten es ausweisen, ob eine solche spontane Unregelmäßigkeit im NaCl-Wechsel ein häufigeres Vorkommen ist. Jedenfalls wird in unserem Fall das Versuchsergebnis von der beobachteten Mehrausscheidung nicht berührt. Das Minus der Stickstoffausscheidung von im ganzen 0,847 g N während der siebentägigen Periode ist ohne weiteres erklärt und gedeckt durch den N-Verlust im Kot, so daß demgemäß der Versuchshund als im Stickstoffgleichgewicht befindlich angesehen werden konnte.

Am achten Versuchstag (2. VIII.) früh zur gewöhnlichen Stunde der Harnentnahme wurde der Hund katheterisiert und erhielt darauf eine Injektion von 11 ccm Pyocyanin. Von 38,6° unmittelbar nach der künstlichen Blasenentleerung stieg die Körperwärme in drei Stunden auf 38,9° und blieb so bis Abend. Eine halbe Stunde vor der Katheterisation war die Temperatur 39° gewesen; solche Steigerungen kamen ohne sichtbaren Anlaß öfter vor, hielten sich aber dann nur ganz kurze Zeit. Eine unmittelbar am folgenden Tag gegebene Spritze von 5 ccm trieb die Temperatur noch weiter, bis 40,35° in die Höhe (siehe Kurve). In dieser Höhe hielt sie sich bis zum 7. VIII., dem sechsten Fiebertag, wo ihr Sinken auf 38,95° eine neue Einspritzung nötig machte. Nunmehr wurden täglich bis zum 11. VIII., dem zehnten Fiebertag, einschließlich wechselnde Mengen von 5—8 ccm eingespritzt und damit eine Reihe von vierzehn Fiebertagen mit der höchsten Temperatur von 40,5° am 10. VIII., dem neunten Fiebertag, erzielt. Die Temperatur hielt sich dann noch länger über 39°, um schließlich, lytisch abklingend, in die normalen Breiten abzusinken. Im ganzen wurden auf siebenmal verteilt 44 ccm Pyocyanin injiziert.

Der Eiweißgehalt des Harnes, in der Vorperiode schon ganz geringfügig, steigerte sich während des Fiebers nur um ein unbedeutendes. Alle übrigen Nebenwirkungen des Fiebermittels waren die gleichen wie bei Hund I.

Am zweiten Fiebertage verweigerte der Hund vollkommen die Aufnahme des Hundekuchens. Er nahm von der ersten Hälfte der in zwei gleichen Teilen verabreichten Nahrung lediglich

die Flüssigkeit zu sich und ließ die Hundekuchenbrocken unberührt. Die in diese Brocken eingedrungene Flüssigkeit ging der Berechnung verloren; der geringe Verlust wurde unberücksichtigt gelassen. So mußte ich ihm durch Milch, die er gewöhnlich gern nahm, zu ersetzen suchen, was ihm im Hundekuchen entging. Jedoch waren hier durch das unverhältnismäßige Anwachsen der Flüssigkeitsmenge und die bekannten Wirkungen der ausschließlichen Milchkost sowie durch die auch gegenüber der Milch geminderte Freßlust des Hundes Schranken gesetzt; an ein Erreichen der früheren Stickstoffmenge in der Nahrung war nicht zu denken. 700 ccm Milch konnten gerade noch, ohne daß der Hund einen Rest ließ, verabreicht werden. Alsbald nach dem Übergang zur ausschließlichen Milchernährung lieferte der Hund den bekannten dünnbreiigen Milchkot, bei dem eine Verunreinigung des Harns sich nicht hintanhalten ließ. Um die Konsistenz des Kotes etwas fester zu gestalten, setzte ich der Milch täglich ca. 250 g mit der Schale gekochter, dann geschälter und mit etwas Milch zu einem Brei verriebener Kartoffeln zu. Diese Futterform hatte in der Tat den gewünschten Erfolg, d. h. der Kot wurde hinreichend konsistent. Von der täglichen bis auf wenige Gramm sich gleich bleibenden Kartoffelmenge habe ich den Kochsalzgehalt nicht in Rechnung gesetzt, da nach J. König (Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel) die Kartoffeln durchschnittlich nur 0,05265 % NaCl enthalten; dagegen habe ich den etwas erheblicheren Stickstoffwert: 0,3114 % N mitberechnet. Einigemale während der Zeit, in der immer noch weichbreiiger Kartoffel-Milchkot produziert wurde, geschah es, daß der Hund sich unmittelbar nach der Entleerung herumdrehte und den ganzen frischgesetzten Kot reinlichst wieder auffraß. Den Versuch störte das natürlich nicht.

Einige Tage nach der letzten Pyocyanin-Injektion, nachdem das Tier wieder etwas munterer und freßlustiger sich gezeigt hatte, wurde allmählich wieder zur Ernährung mit Hundekuchen übergegangen. So erhielt der Hund das erstemal wieder am 14. VIII. (dreizehnten Fiebertag) 75 g Hundekuchen, 400 ccm Milch, 200 ccm Wasser, 50 ccm Kochsalzlösung, am folgenden Tage 125 g Hundekuchen, 200 ccm Milch, 200 ccm Wasser, 50 ccm NaCl-Lösung. Vom 16. VIII., dem ersten Tag der Nachperiode, ab erfolgte die Ernährung wieder wie in der Vorperiode

mit 150 g Hundekuchen, 100 ccm Milch, 300 ccm Wasser, 50 ccm Kochsalzlösung.

Wie schon oben erwähnt, wurde für die Fieberperiode und die Nachperiode auch der Gehalt des Kotes an Kochsalz und Stickstoff bestimmt, und zwar nur der Gesamtgehalt für zwei aus folgendem Grunde etwas anders abgeteilte Zeitabschnitte: da nämlich eine Mischung von Kartoffel-Milchkot mit Hundekuchen-Milchkot bei der großen Verschiedenheit ihrer Beschaffenheit und Zusammensetzung — der eine fast diarrhoisch, der andere fest und geformt — keinen der Wirklichkeit entsprechenden Durchschnittsgehalt an Stickstoff und Kochsalz für den einzelnen Tag ergeben hätte, so wurde der Kot für die Zeit der Kartoffel-Milchfütterung, einschließlich aber des ersten Fiebertages, d. i. vom ersten bis zwölften Fiebertag, und weiter der Kot für die beiden letzten Fiebertage und die gesamte Nachperiode für sich analysiert, und zwar auf folgende Art: Aller innerhalb der genannten Zeit gesetzte Kot wurde vom Boden des Käfigs sorgfältig mit Spatel aufgenommen, in gewogenen flachen Porzellanschalen gesammelt, der gesamte Kot dann im Trockenofen bei 105—110° mehrere Stunden lang getrocknet und mit Schale gewogen. Aus der Schale wurde nun der trockene Kot in kleinen Portionen entnommen, im Mörser grob und weiter in der Schrotmühle feiner zerkleinert, dann durch ein Drahtsieb gesiebt, gröbere Reste weiter zerkleinert, wiederum gesiebt, bis schließlich ein genügend gemischtes gleichmäßiges Pulver zur Verarbeitung vorlag. Von dem Pulver wurden bis auf Milligramme genau gewogene Mengen zur Kochsalz- und Stickstoffbestimmung verwendet.

Für den Kartoffel-Milchkot ergab sich ein durchschnittlicher täglicher Gehalt von 0,049 g NaCl und 0,338 g N; für die Zeit des Hundekuchen-Milchkots ein täglicher Gehalt von 0,013 g NaCl und 0,766 g N. Abgesehen davon, daß diese Zahlen eine schlechtere Ausnützung des Hundekuchens gegenüber der Milch[1]) beweisen, fällt auf, wie gering die im Kot zur Ausscheidung kommende Menge Kochsalz, selbst auch bei diarrhoischen Entleerungen, ist. Für die erste Zeit (Kartoffel-Milchkot) ging nämlich nur rund 1,5 % der aufgenommenen Kochsalzmenge

[1]) Die Stickstoffmengen in den verabreichten Rationen Hundekuchen und Milch verhielten sich nahezu wie 3 : 2.

und für die Zeit des Hundekuchenkotes gar nur rund 0,6 % in den Kot über. Insgesamt wurden mit dem Kot während der Fieberperiode 0,613 g NaCl und 5,589 g N ausgeschieden.

Die Endzahlen der Fieberperiode (siehe Tabelle) ergeben für das Kochsalz eine Retention von 5,213 g. An dieser Zahl ist nach zwei Richtungen hin eine Korrektur vorzunehmen: abzuziehen ist die im Kot ausgeschiedene NaCl-Menge; zuzuzählen aber ist die Kochsalzmenge, die der stattgehabten Gewichtsabnahme von 470 g, gemäß unseren oben ausgeführten Überlegungen, entsprechen würde, d. h. $4{,}70 \times 0{,}25 = 1{,}175$ g, so daß eine wirkliche Retention von $5{,}213 - 0{,}613 + 1{,}175 = 5{,}775$ g zu verzeichnen wäre.

Bemerkenswert ist, ähnlich wie bei der klinischen Untersuchung an dem scharlachkranken Knaben, der Anstieg der Kochsalzausscheidungskurve 24 Stunden, nachdem die Temperatur bis an die Grenze des Normalen sich gesenkt hatte, ein Beweis, wie rasch und empfindlich der Kochsalzhaushalt auf den Umschlag des Fiebers reagiert.

Die Mehrausscheidung an Stickstoff ist, entsprechend der Gewichtsabnahme und dem Fieber, eine bedeutende (insgesamt im Harn und Kot 23,997 g), eine Tatsache, die schon in Traubes und Jochmanns und in Senators Untersuchungen über den Fieberstoffwechsel gewürdigt ist.

Von Interesse ist auch wiederum, zu sehen, wie der Kochsalzwechsel am zweiten Fiebertag sofort die starke Abweichung von der bisherigen Zufuhr anzeigt, während beim Stickstoff sich das gar nicht ausprägt; der Organismus war auf einen gewissen Verbrauch N-haltigen Materials eingestellt und blieb dabei, obwohl die Zufuhr an einem Tage äußerst gering wurde und am folgenden Tage kaum zur Hälfte dem Bedarf entsprach.

In der Nachperiode bewegte sich die Temperatur des Versuchstieres, abgesehen von einem einmaligen Anstieg bis auf 39,5° am 17. VIII., d. h. am zweiten Tage dieser Periode, mit geringen innerhalb der physiologischen Grenzen liegenden Schwankungen dauernd um 38,5°.

Die Nahrung während der Nachperiode setzte sich zusammen aus 150 g Hundekuchen, 100 ccm Milch, 50 ccm Kochsalzlösung und, für die ersten vier Tage, 300 ccm Wasser, später, vom 20. VIII. ab, 400 ccm Wasser, weil der Hund Durst

zeigte. Vom 26. VIII., dem elften Tag der Nachperiode, ab wurde eine neue Sendung Hundekuchen verwendet, deren Analyse einen um wenig höheren Stickstoffgehalt, nämlich 2,38 % N, ergab, während sich die Differenz in dem an und für sich schon so geringen Kochsalzgehalt als so geringfügig und innerhalb der Fehlerquellen liegend erwies, daß sie unberücksichtigt bleiben konnte.

Der Versuch wurde am 5. IX., d. h. am einundzwanzigsten Tag der Nachperiode, abgebrochen, da die Übersicht über die täglichen Kochsalzwerte des Harns und die unten folgende Berechnung ergaben, daß die Periode der Ausscheidung des im Fieber retinierten Kochsalzes beendet sei. Von einer so lange sich hinziehenden Ausscheidung spricht auch Schwenkenbecher (l. c.).

Das zahlenmäßige Ergebnis der Nachperiode stellt sich folgendermaßen (siehe Tabelle und Kurve).

Für den Kochsalzwechsel stellt sich eine Mehrausscheidung im Harn von 5,624 g heraus; nach Hinzurechnung der im Kot der Nachperiode ausgeschiedenen Menge von 0,25 g NaCl ergibt sich so ein Plus der Ausscheidung gegenüber der Einnahme von 5,87 g. Während der Fieberperiode waren 5,775 g NaCl zurückgehalten worden. Wir sehen also, daß in 21 Tagen nach dem Ablauf des Fiebers ein völliger Ausgleich im Kochsalzwechsel eingetreten ist.

Die Stickstoffbilanz der Nachperiode ergibt folgendes. Zugeführt wurden im Futter 75,66 g N, ausgeschieden im Harn 52,995 g N, im Kot 15,323 g N. Hieraus folgt also insgesamt eine Retention von 7,342 g N, die durch das Bestreben des Organismus, seinen durch die Fiebervorgänge gestörten und über die Norm beanspruchten Stickstoffwechsel wieder ins Gleichgewicht zu bringen, erklärt wird. Eine Gewichtszunahme ist zur Erklärung dieser N-Retention nicht absolut erforderlich, da Änderungen im Wasserhaushalt in der Rekonvaleszenz eine das Gewicht im entgegengesetzten Sinne beeinflussende Rolle spielen können.

Das Gesamtergebnis des Versuchs ist hinsichtlich des Kochsalzwechsels allein das gleiche, wie es schon für den ersten Hundeversuch zusammengefaßt wurde. Nur sind die Zahlen für Retention und nachherige Ausschwemmung größer, schon an und für sich größer und besonders vergrößert durch die längere

Ausdehnung der Versuchsperioden. Günstiger für den Ausfall des zweiten Versuchs war auch die Herstellung des N-Gleichgewichts zu Beginn der Fieberzeit.

Insbesondere beachtenswert aber sind bei diesem Versuch die Beziehungen, die sich zwischen Kochsalz- und Stickstoffumsatz aus unseren Zahlenreihen erkennen lassen. Es besteht hier offensichtlich ein Gegensatz zwischen Kochsalz- und Stickstoffbilanz. Obwohl dieser Gegensatz hier nur in einem lange genug durchgeführten Versuch festgestellt ist, so scheint mir doch schon jetzt die Folgerung berechtigt, daß ihm beim Fieber allgemeinere Geltung zukommt. Die Ableitung dieser Folgerung ergibt sich aus folgender Überlegung. Mannigfach ist durch klinische Untersuchungen bei fieberhaften Krankheiten nachgewiesen — mit nur der einzigen Ausnahme der Malaria, auf die ich weiter unten noch zu sprechen kommen werde — und ist durch die vorliegenden Versuche an aseptisch fiebernden Hunden einwandfrei bestätigt worden, daß im Fieber eine absolute Retention von Kochsalz statthat, der dann in der Periode der Entfieberung oder nach kritischem Abfall des Fiebers eine entsprechende Mehrausscheidung des Salzes folgt. Andererseits ist, wie schon oben erwähnt, bereits durch Traubes und Jochmanns Arbeiten, besonders aber durch Senators wertvolle Untersuchungen „Über den fieberhaften Prozeß“ die Tatsache sichergestellt, die auch deutlichst aus dem letzten Versuch am Hunde hervorgeht, daß im Fieber infolge größeren Verbrauchs an stickstoffhaltigem Körpermaterial eine bedeutende Mehrausscheidung an Stickstoff im Harn stattfindet gegenüber fieberfreier Zeit: aus diesen beiden experimentell und durch Erfahrung erwiesenen Tatsachen muß geschlossen werden, daß bei vielen fieberhaften Erkrankungen ein solcher Gegensatz zwischen NaCl- und N-Ausscheidung eine typische Erscheinung ist. Es wäre sicher wünschenswert, durch weitere Versuche und klinische Beobachtungen festzustellen, wie weit diese Erscheinung bei den verschiedenen Arten von Fieber als Regel gelten kann.

Auch die Kurven des zweiten Hundeversuches zeigen deutlich, daß, während die Kurve der NaCl-Ausscheidung während der Fieberperiode sich im Mittel durchaus unter der Linie der Kochsalzeinfuhr hält, dies Verhältnis für die Stickstoffkurve (N-Ausscheidung : N-Einfuhr) ein gerade umgekehrtes ist.

Hund II. Hund II.

Vorperiode.

	Datum	Körpergewicht	Körpertemperatur	Harnmenge in ccm	spezif. Gewicht des Harns	% NaCl im Harn	Gesamt-NaCl des Harns in g	Gesamt-NaCl der Nahrung in g	% N im Harn	Gesamt-N des Harns in g	Gesamt-N der Nahrung in g	Bemerkungen.
1.	26. VII.	9230	38,6°	478	1014	0,5031	2,405	1,941	0,756	3,614	3,694	Katheterisation.
2.	27. VII.	9300	38,4°	322	1015	0,509	1,639	1,941	0,8008	2,579	3,694	
3.	28. VII.	9400	38,55°	295	1017	0,5031	1,484	1,941	1,008	2,974	3,694	150 g Hundek, 100 ccm Milch, 50 ccm NaCl-Lösung.
4.	29. VII.	9190	38,65°	546	1015	0,5616	3,066	1,941	0,980	5,351	3,694	400 ccm Wasser.
5.	30. VII.	9300	38,6°	304	1014	0,4797	1,458	1,941	0,784	2,383	3,694	
6.	31. VII.	9220	38,6°	338	1019	0,6143	2,076	1,941	0,952	3,218	3,694	
7.	1. VIII.	9220	38,85°	390	1020	0,7664	2,989	1,941	1,2544	4,892	3,694	
	Im ganzen in 7 Tagen:						**15,117**	**13,587**		**25,011**	**25,858**	

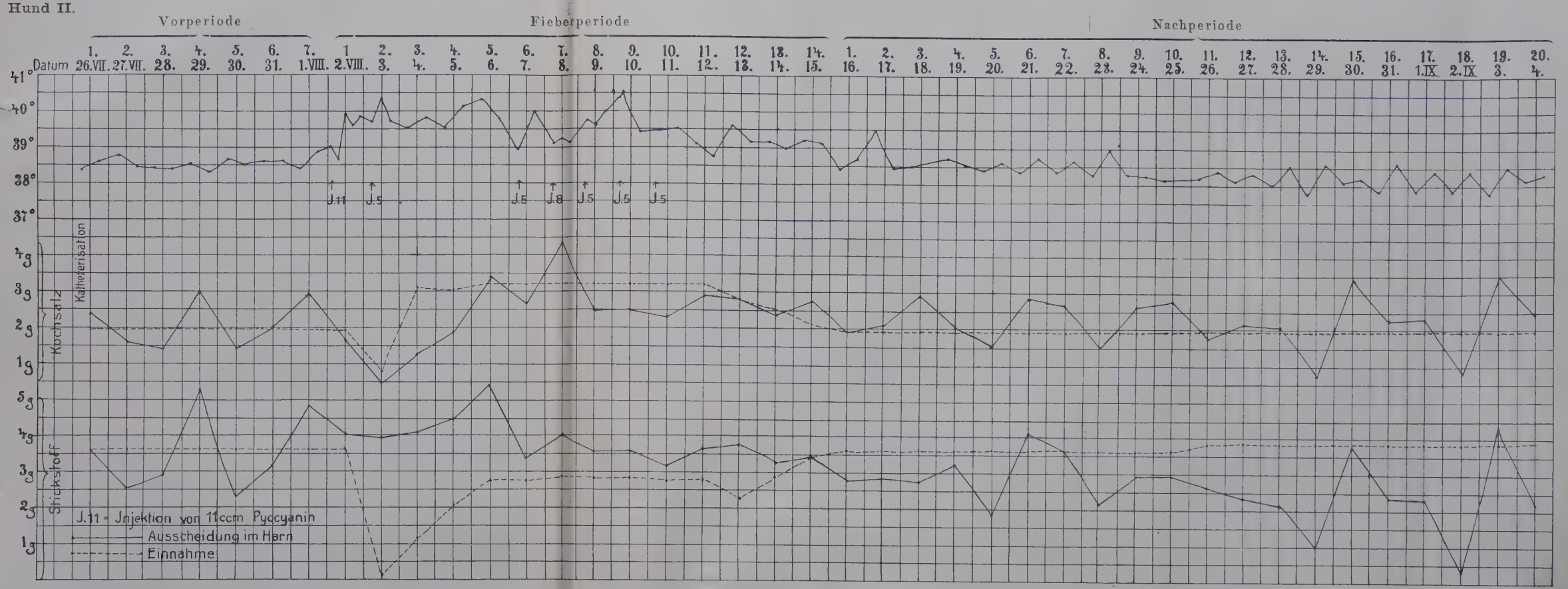
Fieberperiode.

1.	2. VIII.	8930	39,9°	618	1016	0,2691	1,663	1,941	0,658	4,066	3,694	Katheterisation. 11 ccm Pyocyanin. [verweigert.
2.	3. VIII.	8800	40,35°	243	1019	0,1989	0,483	0,839	1,6352	3,974	0,152	5 ccm Pyocyanin. 50 ccm Milch. 25 ccm NaCl-Lösg. Alles übrige Futter
3.	4. VIII.	8900	39,8°	313	1016	0,3744	1,272	3,100	1,316	4,119	1,207	400 „ „ 75 „ „ „
4.	5. VIII.	8830	40,1°	348	1017	0,5382	1,873	3,076	1,2824	4,463	2,117	700 „ „ 50 „ „ „
5.	6. VIII.	9020	40,35°	501	1018	0,6738	3,375	3,208	1,0808	5,415	2,827	700 „ „ 50 „ „ „ 228 g Kartoffeln.
6.	7. VIII.	8880	39,0°	655	1012	0,409	2,679	3,213	0,5264	3,448	2,848	5 ccm Pyocyanin. 700 „ „ 50 „ „ „ 238 „ „
7.	8. VIII.	8740	39,25°	802	1012	0,5324	4,365	3,219	0,5068	4,065	2,900	8 „ „ 700 „ „ 50 „ „ „ 250 „ „
8.	9. VIII.	8700	40,0°	645	1012	0,3803	2,452	3,213	0,5656	3,648	2,861	5 „ „ 700 „ „ 50 „ „ „ 239 „ „
9.	10. VIII.	8710	40,5°	500	1018	0,5031	2,516	3,219	0,7272	3,636	2,895	5 „ „ 700 „ „ 50 „ „ „ 250 „ „
10.	11. VIII.	8740	39,45°	615	1017	0,3744	2,303	3,233	0,5208	3,203	2,802	5 „ „ 700 „ „ 50 „ „ „ 275 „ „
11.	12. VIII.	8650	39,1°	660	1017	0,4329	2 857	3,217	0,56	3,696	2,880	700 „ „ 50 „ „ „ 245 „ „
12.	13. VIII.	8580	39,6°	550	1019	0,4973	2,709	2,785	0,6944	3,819	2,370	510 „ „ 50 „ „ „ 266 „ „
13.	14. VIII.	8500	39,15°	450	1018	0,5324	2,396	2,517	0,7336	3,301	2,911	400 „ „ 50 „ „ „ 75 „ Hundek.
14.	15. VIII.	8460	39,2°	355	1025	0,7781	2,762	2,138	0,9744	3,459	3,44	200 „ „ 50 „ „ „ 125 „ „
	Im ganzen in 14 Tagen:						**33,705**	**38,918**		**54,312**	**35,904**	

Nachperiode.

1.	16. VIII.	8400	38,7°	275	1028	0,702	1,931	1,949	1,036	2,848	3,694	
2.	17. VIII.	8430	39,5°	265	1030	0,7956	2,108	1,949	1,0808	2,861	3,694	150 g Hundek., 100 ccm Milch, 50 ccm NaCl-Lösung,
3.	18. VIII.	8250	38,5°	389	1025	0,7488	2,913	1,949	0,9461	2,680	3,691	300 ccm Wasser.
4.	19. VIII.	8260	38,7°	305	1025	0,6786	2,069	1,949	1,0808	3,296	3,694	
5.	20. VIII.	8390	38,6°	290	1019	0,5382	1,561	1,949	0,672	1,949	3,694	
6.	21. VIII.	8290	38,7°	440	1020	0,6552	2,882	1,949	0,9296	4,130	3,694	
7.	22. VIII.	8220	38,65°	445	1020	0,6026	2,681	1,949	0,8208	3,652	3,694	
8.	23. VIII.	8330	38,95°	306	1018	0,4914	1,504	1,949	0,728	2,228	3,694	
9.	24. VIII.	8240	38,35°	468	1018	0,5733	2,683	1,949	0,6384	2,988	3,694	
10.	25. VIII.	8320	38,1°	473	1017	0,5909	2,800	1,965	0,6272	2,966	3,694	
11.	26. VIII.	8240	38,35°	345	1016	0,5207	1,798	1,965	0,7616	2,628	3,872	
12.	27. VIII.	8270	38,3°	385	1016	0,5616	2,162	1,965	0,616	2,371	3,872	150 g Hundek., 100 ccm Milch, 50 ccm NaCl-Lösung,
13.	28. VIII.	8320	38,55°	385	1016	0,5382	2,072	1,965	0,56	2,156	3,872	400 ccm Wasser.
14.	29. VIII.	8570	38,6°	188	1013	0,4251	0,799	1,965	0,5488	1,032	3,872	
15.	30. VIII.	8330	38,2°	533	1020	0,6435	3,430	1,965	0,7912	3,790	3,872	
16.	31. VIII.	8340	38,6°	453	1014	0,4973	2,253	1,965	0,5264	2,387	3,872	
17.	1. IX.	8600	—	357	1017	0,6494	2,318	1,965	0,6496	2,320	3,872	
18.	2. IX.	8550	38,4°	213	1011	0,3861	0,822	1,965	0,1624	0,346	3,872	
19.	3. IX.	8300	38,5°	556	1020	0,6347	3,529	1,965	0,756	4,203	3,872	
20.	4. IX.	8420	38,3°	465	1014	0,5324	2,465	1,965	0,4648	2,161	3,872	
	Im ganzen in 20 Tagen:						**44,780**	**39,156**		**52,995**	**75,660**	

Hund II.


Vorperiode
Fieberperiode
Nachperiode
Datum
41°
40°
39°
38°
37°
J.11
J.5
J.5
J.8
J.5
J.5
J.5
Kochsalz
Katheterisation
Stickstoff
J.11 = Injektion von 11ccm Pyocyanin
Ausscheidung im Harn
Einnahme

Es bliebe nach Darlegung des Tatsächlichen nunmehr noch die Frage zu erörtern: Wie ist diese beim Fieber stattfindende Kochsalzretention zu erklären? Bei unsrer heutigen geringen Kenntnis über das Wie und Wo der feineren Stoffwechselvorgänge auch beim normalen Organismus ist hier der Aufstellung von Hypothesen ein weites Feld gegeben. Redtenbacher legte der Chlorverminderung im Harn bei seinem Pneumoniefall einfach eine Chlorretention im Lungenexsudat zugrunde. Abgesehen von anderen Gegengründen, die Schwenkenbecher (l. c.) anführt, spricht vor allem die Erfahrung dagegen, daß ja auch viele Infektionskrankheiten, die sicher ohne Exsudat oder Ödem verlaufen (auch der von mir untersuchte Scharlachfall) die Chlorretention zeigen. Terray (zitiert nach Kraus l. c.) glaubt in einer das Fieber begleitenden Wasserretention auch für die Chloraufspeicherung genügenden Grund zu finden. Aber nach den auf Versuche gestützten Darlegungen von Kraus (l. c.) findet im Fieber überhaupt keine Wasserretention statt. Ebensowenig kann nach Kraus eine vikariierende Chlorretention als ausgleichendes Moment für eine Steigerung der P_2O_5-Ausscheidung zur Erklärung herangezogen werden, „um die Isotonie des Blutes aufrecht zu erhalten", weil die P_2O_5-Ausscheidung, deren Bedingungen begreiflicherweise im allgemeinen wohl sehr kompliziert sind, bei verschiedenen Infektionen noch mehr als diejenige des Chlors zu schwanken scheine.

Es ist ferner noch die Annahme gemacht worden, daß die Chlorretention durch eine mangelhafte Funktion der Niere bedingt sein könne, für die bekanntermaßen beim Fieber genügend Anhaltspunkte vorliegen (febrile Albuminurie, andrerseits Chlorretention bei nephritischer Albuminurie, mit Ödem allerdings!). Diese Annahme widerlegt Röhmann (l. c.), und im gleichen Sinne spricht mein erster Hundeversuch, bei dem ja mit Einsetzen gerade der hämorrhagischen Nephritis die NaCl-Ausschwemmung begann. Nach Röhmanns Versuchen werden sehr große, spontan auf einmal aufgenommene NaCl-Mengen durchaus prompt auch im Fieber wieder ausgeschieden. Zur Erklärung greift er weiter auf intermediäre Stoffwechselvorgänge zurück und bringt die NaCl-Retention im Fieber in Zusammenhang mit dem während des Fiebers erfolgenden gesteigerten Übergang des Organeiweißes in zirkulierendes Eiweiß; dieses

letztere binde, wie aus Versuchen von Forster hervorzugehen scheine, schon im normalen Stoffwechsel locker eine gewisse Menge von Chlornatrium, und diese Adsorption von Chlornatrium erfahre natürlich, entsprechend der größeren Menge zirkulierenden Eiweißes, im Fieber eine Steigerung. Scheint es nun auch durchaus richtig, die Stätte der NaCl-Retention dahin zu verlegen, wo eben die im Fieber eintretenden Veränderungen des Stoffwechsels ihren Sitz haben, so muß doch die Annahme der Bindung des Kochsalzes durch das zirkulierende Eiweiß angezweifelt werden auf Grund dessen, was Magnus-Levy (l. c.) als Tatsache anführt: daß „das Cl sich im Blut und vielleicht auch in den Geweben nicht in lockerer Verbindung mit Eiweißkörpern, sondern ausschließlich in anorganischer Form befindet."

Also nicht durch Exsudatbildung, nicht durch mangelhafte Resorption (geringer NaCl-Gehalt des Kotes!), nicht durch mangelhafte Ausscheidung in den Nieren, auch nicht durch abnorme Zunahme des Bestandes an NaCl-bindendem zirkulierendem Eiweiß ist die während des Fiebers zustande kommende Chlorretention zu erklären. Nach Schwenkenbecher haben auch Analysen von Fieberblut keinen erhöhten Salzgehalt dieser Flüssigkeit erkennen lassen. Da heißt es eben den Weg des Stoffwechsels noch weiter zurückverfolgen. Irgendwo im Körper muß doch das Kochsalz, das von der Salzbilanz als retiniert angezeigt wird, stecken; es müßten ja sonst in allen hierher gehörigen Versuchen bei der Analyse der Exkrete beträchtliche Kochsalzmengen der Bestimmung entgangen sein.

Oben ist schon auf den Gegensatz in dem Verhalten des Stickstoff- und des Kochsalzwechsels beim Fieber hingewiesen worden: während Kochsalz zurückgehalten wird, geht die Stickstoffausgabe beträchtlich über die Einnahme hinaus. Erhöhung der Stickstoffausscheidung bedeutet aber Steigerung des Stoffwechsels, vermehrten Abbau des Eiweißes, der höchstkomplizierten organischen Stickstoffverbindungen der lebenden Gewebe. Dieser gesteigerte Stoffwechsel spielt sich in den Zellen selbst ab, nachgewiesenermaßen besonders in den Zellen der großen drüsigen Organe. Und auf alle diese kann man sich die retinierte NaCl-Menge gleichmäßig oder auch in gewissen Abstufungen verteilt denken. Es brauchte dann, wie auch Schwenkenbecher meint, selbst bei einer relativ starken Gesamtretention der

Prozentgehalt an Kochsalz im einzelnen Organ nicht einmal so hoch zu steigen, daß die Chlorzunahme durch Analyse festgestellt werden könnte. Andererseits erscheint ein Gelingen dieser analytischen Aufgabe keineswegs ausgeschlossen. Was aber die Ursache der angenommenen und vielleicht nachweisbaren Anhäufung von Kochsalz in den großen drüsigen Organen betrifft, so wäre sie zu suchen in der „fieberhaft“ gesteigerten Tätigkeit, die jene Organe zur Bekämpfung des Fiebers entfalten, in den chemischen Umsetzungen, die an die Gegenwart von Kochsalz geknüpft sind. Hier scheint mir ein Zusammenhang sich aufzutun, auf den ich, weil vorläufig vollkommen hypothetisch, nur kurz als Erklärungsmöglichkeit für die auffällige Tatsache der Chlorretention im Fieber hinweisen möchte.

Albu und Neuberg stellen in ihrem Buch „Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels“ folgenden vierten Hauptsatz über die Aufgaben der Mineralstoffe im tierischen Körper auf (S. 108): „Sie wirken als Katalysatoren für eine große Reihe chemischer Vorgänge im Organismus, sie wirken z. B. als Sauerstoffüberträger für die Oxydationen, sie erzeugen die Veränderungen der Eiweißkörper im Zellprotoplasma, die mit den Funktionen derselben untrennbar verbunden sind.“ Aus dieser Auffassung läßt sich auch die Vorstellung ableiten, die wir uns von der Rolle des Kochsalzes im Fieber machen können. Also: Erhöhte chemische Zelltätigkeit im Fieberzustand, dessen Mehrproduktion an Wärme den Ausdruck vergrößerten Energieverbrauchs darstellt, also Steigerung der oxydativen Prozesse innerhalb der Zellen und in enger Verknüpfung damit notwendigerweise ein vermehrtes Bedürfnis an Katalysatoren in Form von Mineralstoffen, insbesondere des Kochsalzes. In diesem Gedankengang glaube ich eine Deutung der merkwürdigen Kochsalzretention im Fieber und seiner Ausschüttung nach der Entfieberung finden zu können.

Der Ausnahmefall der Malaria würde sich dann vielleicht mit dem besonderen Sitz der Infektion und wohl auch der gegen die Malariaparasiten sich richtenden Abwehrkräfte erklären. Zur weiteren Stützung dieser Vorstellung wäre zu prüfen, ob immer bei ausschließlichen Blutinfektionen die Kochsalzretention im Fieber einer NaCl-Mehrausscheidung — wie bei der Malaria — Platz macht.

Daß natürlich die Funktion des Kochsalzes als Katalysator nicht allein für die Chlorretention im Fieber maßgebend zu sein braucht, sondern daß auch andere Faktoren, wie Ausgleichung des durch die erhöhten Zersetzungen im Fieber gestörten osmotischen Gleichgewichts und, wie Schwenkenbecher meint, die im Fieber veränderte Verteilung der Wasserausfuhr (verminderte Diurese), eine beachtenswerte Rolle spielen können, ist durchaus nicht in Abrede zu stellen. Aber ich glaube nicht, daß sie allein für die festgestellte verhältnismäßig hohe Chlorretention verantwortlich zu machen sind.

Vorliegende Arbeit wurde im Sommersemester 1907 in der chemischen Abteilung des physiologischen Instituts auf Anregung und unter Leitung des Herrn Prof. Dr. O. Schulz ausgeführt. Ich möchte auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Schulz meinen herzlichsten Dank aussprechen für die gütige und immer hilfsbereite Förderung, die er mir bei meinen Untersuchungen zuteil werden ließ. Ebenso bin ich Herrn Prof. Dr. J. Rosenthal für sein gütiges Interesse an der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Edgar Grünbaum, Sohn des Kaufmanns Arnold G. und der Frau Philippine G., geb. Stettauer, wurde am 24. Oktober 1883 in Eisenach, Thüringen, geboren. Er besuchte dort 3 Jahre die Volksschule, 9 Jahre das Großherzl. Karl-Friedrich-Gymnasium und wurde von dieser Anstalt im März 1902 mit dem Reifezeugnis entlassen. Hierauf widmete er sich dem Studium der Medizin an den Universitäten Genf, München (ärztliche Vorprüfung im Juli 1904), Berlin, Straßburg und Erlangen. Nachdem er in Erlangen im März—April 1907 die ärztliche Staatsprüfung abgelegt hatte, trat er als Medizinalpraktikant in das physiologische Institut zu Erlangen (Direktor: Prof. Dr. J. Rosenthal) ein.